Lane Medical Library

Fortschritte in der Behandlung der perniziösen Anämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Rasi Islami
aus Täbriz (Persien)

Tag der Promotion: 28. 3. 1930

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

236

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medezinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich.

Referenten: Prof. Dr. V. Schilling.

Geh. Rat Prof. Dr. His.

Meinen lieben Eltern

I. Geschichte der perniziösen Anaemie.

Im Jahre 1868 taucht zum erstenmal der Name progressive perniziöse Anaemie auf.

Damals veröffentlichte Biermer Beobachtungen über eine Reihe von Fällen idiopathischer Anaemie, die durch den Verlauf und den autoptischen Befund als eigenes Krankheitsbild gekennzeichnet wurden. Er führte aus, daß in allen Fällen eine fettige Degeneration des Herzens und der Gefäße aufzufinden wäre. Klinisch stehe im Vordergrund eine fortschreitende und unaufhaltsame Blutarmut. Die Ursache sei unauffindbar und die Krankheit führe unbedingt zum Tode.

Er vermutete in schlechten hygienischen Verhältnissen, Säfteverlusten und ähnlichem ein auslösendes Moment.

Die Erkrankung war 1822 bereits einmal von Combe beschrieben worden. Seine Mitteilung scheint aber nicht in weiteren Kreisen bekannt geworden zu sein und ist bald in Vergessenheit geraten.

Die Arbeiten Hunters und Addisons können ebenfalls den Ruhm Biermers, diese Krankheit zum erstenmal fest umschrieben und weiteren Kreisen bekannt gemacht zu haben, nicht schmälern.

Was Biermer s. Zt. über den Verlauf angab, besteht auch heute noch völlig zu Recht. Er kannte außer den sinnfälligen Symptomen, auffallenden eigenartigen Blässe der Haut und Schleimhäute, der charakteristischen strohgelben Gesichtsfarbe, die gelegentlich auftretenden Blutungen in Haut und Schleimhäute

Er schrieb die Verdauungsstörungen, gelegentlich auftretende Herz- und Nervenstörungen, vermißte in allen Fällen die Kachexie, die bei den anderen Anaemien aufzutreten pflegt.

Cohnheim entdeckte dann, daß das Fettmark der an p. A. Verstorbenen bei der Obduktion in rotes Mark umgewandelt ist, ein Charakteristikum, das Naumann später einschränkte, insofern,

als er diese Markveränderung auch bei der anderen schweren A. fand.

Martius lenkte die Aufmerksamkeit auf die Achylia gastrica. Biermer erschloß bereits die Oligozytaemie. Immermann und von Eichhorst brachten die zahlenmäßigen Bestimmungen bei der p. A. in Anwendung. Es fiel ihnen bereits die Anisozytose und Makrozyotse auf.

Die Ehrlich'sche Forschung brachte die Kenntnis der morphologischen Veränderungen des Blutes bei p. A., das Auftreten von Megaloblasten, Leuko-, Lympho- und Thrombopenie. Er zeigte, daß die Leukopenie besonders durch Verminderung der Neutrophilen und Monozyten bei erhaltener Lymphozytenzahl zustande kommt.

Auf den Färbeindex lenkten Hayem und Laache ihre Aufmerksamkeit.

Die Untersuchungen und Forschungen blieben nicht dabei stehen; das Interesse der Kliniker und Pathologen beschäftigte sich weiter in hohem Maße mit den Fragen, die die p. A. betrafen. Um einige der namhaftesten Forscher auf diesem Gebiete zu nennen, seien hier Ehrlich, Nägeli, Schaumann, von Thiemen, Grawitz, Hiesinger, Jäger, Albrecht, Keyser, Pappenheim, Schilling, Knut Faber u. Seyderhelm erwähnt.

II. Symptomatologie und Diagnose.

Im folgenden sei das Krankheitsbild der p. A. allgemein zusammengefaßt und skizziert.

Es handelt sich meist um Personen im mittleren Lebensalter. Die Krankheitserscheinungen beginnen schleichend, selten ist ein akuter Beginn. Häufig sind Erscheinungen von seiten des Digestionstraktus zu vermerken, die sich in Völlegefühl, Aufstoßen, seltener in Neigung zu Diarrhoen äußern. Es besteht eine Achylia gastrica ohne Störung der Motilität,. oft mit vermehrter Motilität und Ausschüttung. Dieser Befund ist so regelmäßig, daß der Nachweis freier Salzsäure im Magensaft die p. A. mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Auffallend pflegt das große Schwächegefühl zu sein bei verhältnismäßig gutem Ernährungszustand. Das Fettpolster bleibt selbst bis in die späteren Stadien gut erhalten. Dies ist umso auffälliger, als sich eine Anorexie, die sich

bis zum Widerwillen gegen alle Speisen steigern kann, im Laufe der Krankheit einstellt.

Eine eigenartige Veränderung der Zunge, zuweilen der Wangenschleimhaut, kommt mitunter schon in früheren Stadien vor. Die damit verbundenen Beschwerden, das Zungenbrennen, belästigen den Kranken erheblich. Die Zunge zeigt Bläschen und rote Stellen; sie wird dünn, glatt, atrophisch. Dieses als Glossitis Hunteri bezeichnete Symptom wird für die Frühdiagnose hochgeschätzt, findet sich aber nicht in allen Fällen. Bei geschickter Befragung der Kranken läßt sich recht häufig ein periodisch auftretendes Zungenbrennen nachweisen. Das Aussehen des Patienten, strohgelbe Blässe der Haut, ist ein Ausdruck der bestehenden Blirubinaemie und Blutarmut. Es ist allerdings erst für fortgeschrittene Fälle sehr charakteristisch.

In den typischen fortgeschrittenen Fällen findet man eine hochgradige Abnahme des Hämoglobins und der Erythrozyten. Diese Abnahme kann bis zu ganz extremen Werten führen; so kommen Werte von unter 20% Blutfarbstoff und 700 000 Eryth. vor.

Der Färbeindex liegt fast ausnahmslos über 1, nähert sich in manchen Fällen der Zahl 2.

Charakteristisch ist im Ausstrich die Poikilozytose, das Auftreten der jugendlichen Eryth., aber nur in Gegenwart großer Zellformen, der sogenannten Megalozyten und Megaloblasten.

Es kommen seltene Fälle vor, in denen das Blutbild weniger ausgeprägt ist, der hyperchrome Charakter nicht zur Erscheinung kommt und von einer Megalozytose nicht geredet werden kann. Die Leukozyten sind in ihrer Gesamtzahl fast stets vermindert. Im Ausstrich besteht relative Lymphozytose, vermehrte Segmentation der Neutrophilen. Die Eosinophilen sind meist vermindert, mitunter aber nicht unbeträchtlich vermehrt (Fall G. S.). Konstant ist eine Thrombapenie.

Erwähnt seien die hier von Schilling gefundenen im Blut auftretenden sogenannten Erythrokonten. Es sind dies 2—4 μ große intra-erythrozytär gelagerte, an den Enden abgestumpfte Stäbchen, die sich u. a. mit Giemsa-Färbung gut darstellen lassen. Ihre Natur ist unbekannt.

Erscheinungen von seiten des Nervensystems sind nicht stän-

dige Begleiter der p. A. Leichte Parästhesien und neuritische Symptome in den Extremitäten sind recht häufig. Reflexänderungen können auftreten. Abschwächung und Aufhebung der Patellar- und Achillesreflexe, Ataxie, Lähmungen, kurz an Tabes erinnernde Erscheinungen, stellen sich seltener ein als Ausdruck degenerativer Veränderung des Rückenmarkes, eine Erscheinung, die man heute als funiculäre Myelose bezeichnet.

Psychische Symptome, die sich fast nur in fortgeschrittenen Stadien einzustellen pflegen, äußern sich als Reizzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen usw.

Weniger Bedeutung kommt einer Reihe anderer Erscheinungen zu, von denen Blutungen in den Augenhintergrund erwähnt seien, die als Frühsymptom, das bei anscheinend normalem Blutbefund auftritt, von Wert ist.

Im Harn und Stuhl ist das Urobilin und Urobilinogen (Eppinger und Sonnenfeld) vermehrt. Die Vermehrung ist abhängig vom Blutzerfall und verschwindet bei einsetzender Remission. Schwellungen der Leber und Milz werden häufiger beobachtet. Die Temperatur braucht nicht gesteigert zu sein. Periodisches Auftreten von Fiebersteigerung remittierenden subfebrilen Charakters sind häufig. Anaemische Herzgeräusche stellen sich bei fortschreitender Krankheit ein.

Außer diesen Kardinalsymptomen können andere Erscheinungen das Krankheitsbild sehr abwechslungsreich gestalten und evtl. die Diagnose recht schwierig machen.

III. Differential-Diagnose.

Die Erfahrung lehrt, daß selbst in ausgeprägten Fällen die Diagnose in der Praxis nicht gestellt wird. Eine Verwechslung mit sekundärer Anaemie, besonders mit Krebsaenemie, kommt häufiger vor. Außerdem sind die Beschwerden der Kranken, die meist in höherem Alter stehen, die dyspeptischen Erscheinungen, Symptome, die auch bei anderen Krankheiten vorkommen können. Leicht möglich ist eine Verwechslung mit Krankheiten, die gleichfalls ein hyperchromes Blutbild mit Megalozyten und Megaloblasten aufweisen und die doch nicht zur idiopathischen p. A. zu rechnen sind. Ich meine hier die Bothriocephalusanaemien und jene Anaemien, die bei Lues und in der Gravidität auftreten.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten macht am häufigsten das Ca. ventriculi, selbst wenn der Untersucher an die Möglichkeit des Vorliegens einer p. A. denkt. Ein Magen-Ca. führt zu Bildern, die einer p. A. täuschend ähnlich sehen. Die genaueste Beobachtung aller Symptome, besonders in der Kombination des Naegelischen Syndroms, kann die diagnostische Entscheidung bringen. Zu denken ist immer daran, daß die p. A. gemeinsam mit einem Magen-Ca. vorkommen kann. Deswegen ist in jedem Falle gewissenhafte Magenuntersuchung, chemisch und röntgenologisch, anzuraten.

Weiter ist an eine Verwechslung mit nephritischer Anaemie zu denken, da mitunter bei p. A. Oedeme vorkommen und nephritische Erscheinungen vortäuschen. Das Verhalten des Blutdruckes und der Urinbefund werden die Entscheidung bei einiger Aufmerksamkeit treffen lassen.

Möglich wäre eine Verwechslung mit sekundärer Anaemie, besonders wenn die Index dicht bei 1 oder unter 1 (Morawitz) liegen sollte. Man muß versuchen, durch Auffinden der Ursache die Diagnose zu stellen.

IV. Verlauf und Prognose.

Die p. A. ist eine chronische Erkrankung. Ein akuter Verlauf ist selten. Meist zieht sie sich über Jahre hin. Sie setzt schleichend ein, nach mehr oder weniger langer Zeit wird dann das Leiden offenkundig.

Der Patient wird im ganzen zunehmend schwächer. Doch auch ohne daß eine Behandlung den Gang des Leidens beeinflußt, kann das Befinden sich zeitweise auffallend bessern. Während einer solchen Spontanremission gehen die Erscheinungen der Blutarmut zurück. Die Blutwerte nähern sich dem normalen, der Appetit bessert sich, es kann völliges Wohlbefinden eintreten. Nach einiger Zeit — die Dauer der Remission ist unberechenbar, sie kann Monate und Jahre anhalten — wird der Patient wieder rückfällig. So folgen vielleicht noch einige Remissionen, mehr als drei pflegen selten einzutreten. Endlich vermag der Organismus nicht länger standzuhalten und der Patient erliegt einem Rezidiv. Die Dauer der Erkrankung ist individuell verschieden. Sie kann über 10 Jahre betragen. Die Prognose hängt ab von dem bisherigen

Verlauf, der Anzahl und Dauer der Attacken, sowie von der therapeutischen Beeinflußbarkeit. Sie ist umso ungünstiger, je mehr Attacken, je kürzer die bisherigen Remissionen und je geringer die therapeutische Beeinflußbarkeit gewesen ist.

Man kann weiter sagen, daß nicht die Schwere der Symptome maßgebend ist für die Beurteilung der Prognose. Extreme Erscheinungen können durch die eingeleitete Behandlung leicht rückgängig zu machen sein, während ein anderer Fall mit leichten Symptomen der Therapie widersteht.

V. Aetiologie.

Die Ursachen der p. A. sind umstritten. Man teilt zweckmäßig ihrer Pathogenese nach in die idiopathische hyperchrome Anaemie, auch Morbus Hunter Addison und Morbus Biermer genannt, oder kurzweg echte perniziöse Anaemie und die p. A. bekannter Aetiologie ein.

Die Ursachen im letzteren Falle sind verschieden, es handelt sich:

1. Um die Bothriocephalus latus, der idiopathischen p. A. dem Krankheitsbilde nach identisch. Sie unterscheidet sich von ihr in wesentlichem nur durch die bekannte Ursache und durch ihre Heilungsmöglichkeit durch Abtreibung des Parasiten. Erwähnt sei, daß auch andere Taenien, Askariden, Anguillula Ursache der Anaemie sein können.

2. Schwangerschaft; Heilung ist möglich durch Unterbrechung der Gravidität.

3. Lues.

In den meisten Fällen bleibt die Ursache unbekannt, man vermutet — Biermer sprach bereits die Ansicht aus —, daß schlechte hygienische Verhältnisse, unzureichende Ernährung, Säfteverluste in Frage kommen. Tellurische Einflüsse sind nicht anzunehmen.

Ob einseitige Ernährung, vielleicht Bevorzugung vegetabilischer Nahrungsstoffe, irgendwie beteiligt sind, konnte bisher nicht entschieden werden. Konstitutionelle Minderwertigkeit, Schwäche des Knochenmarks, Vererbung (Rosenow) sind als Ursache für manche unbekannten Fälle angeschuldigt worden. Es

spielt aber auch das Lebensalter und das Geschlecht eine Rolle. Frauen sollen öfter an p. A. erkranken. Bevorzugt ist das mittlere Lebensalter, aber auch jugendliche Individuen werden befallen, und das Greisenalter wird nicht verschont.

VI. Pathologie.

Bei der Autopsie findet man regelmäßig eine hochgradige Blutleere sämtlicher Organe. Das Fettmark der Röhrenknochen ist umgewandelt in rotes Mark. Histologisch zeigt sich ein krisenhafter Reizzustand des blutbildenden Gewebes, in Leber, Milz, Niere und Lymphdrüsen enstehen metaplastische Blutbildungsherde. Es kommt zu einem Rückfall in den embryonalen Blutbildungstyp, d. h. es kommt zu einem Atavismus der Funktion der Blutbildung. Es erscheinen neben Normozyten typische Megalozyten und vereinzelte Megaloblasten, wie sie dem embryonalen Blute eigen sind. Nur in seltenen Fällen fehlen diese reaktiven Erscheinungen. Es kann dann, selbst in den normales rotes Knochenmark besitzenden kurzen Knochen, die Zahl der Markzellen sehr gering sein. Man spricht dann von aplastischer Form. Gewöhnlich zeigt das histologische Präparat das Vorliegen eines megaloblastischen Typus der Blutregeneration. In Massen findet man Megalozyten, vereinzelt Megaloblasten. Die Neutrophilen sind dagegen stark vermindert, ebenso die Thrombozyten. Das Plasma und Serum zeigen in fortgeschrittenen Fällen Eiweißverminderung. Ausgedehnte Parenchymverfettung der großen Organe und spez. des Herzmuskels vervollkommnen das Bild. Klinisch ist gelegentlich ein Milztumor feststellbar. Mikroskopisch läßt sich eine Hämosiderose des retikulo-endothelialen Apparates nachweisen. Die Reaktion auf Glykogen fällt an der Niere positiv aus. Fast regelmäßig ist die Magenschleimhaut atrophisch. Degenerative Veränderungen der Hinter- und Seitenstränge, die klinisch der Tabes ähnliche Prozesse hervorrufen, kommen zur Beobachtung. Histologisch handelt es sich um myelitische Veränderungen, die herdförmig in Beziehung zu Gefäßen aufzutreten scheinen.

VII. Geschichte der Therapie.

Bis zu Anfang dieses Jahrzehnts stand die Behandlung der kryptogenetischen p. A. recht hilflos gegenüber. Es gelang kaum

jemals, einen deutlichen Einfluß auf den Verlauf dieser Erkrankung zu gewinnen.

Gewiß kam es öfters zu Besserungen. Wie weit dabei das therapeutische Handeln Ursache einer solchen war oder ob es sich um Spontanremissionen handelte, blieb immer unentschieden. Jedenfalls gelang es nicht, einen Fall einer echten endogenen p. A. zu heilen.

Heute haben die damaligen Behandlungsmethoden kaum mehr als historischen Wert, sind aber in Kombination mit der modernen Lebertherapie mitunter, wie wir später sehen werden, noch empfehlenswert.

Man verwandte früher unter den Pharmaca das Eisen. Hinderlich war die schlechte Verträglichkeit dieses Schwermetalles und seiner Verbindungen, die eine konsequente Kur unmöglich machte.

Im letzten Jahrzehnt schenkte man seinem chemischen Verwandten, dem Mangan, erhöhte Aufmerksamkeit. Es vermag, in entsprechenden Eiweißverbindungen per os verabfolgt, ohne jede unangenehme Nebenwirkung eine Zunahme der Erythrozyten und des Blutfarbstoffes zu veranlassen. Es hat allein wie in Kombinationen mit dem Arsen bei Anaemien der verschiedenen Ursachen, insbesondere auch bei der Biermer'schen Blutarmut, Anwendung gefunden (F. Faludi).

Der Wirkungsmechanismus dieser anorganischen Stoffe konnte nur darin bestehen, als Reiz auf den Organismus zu wirken, die Reaktionsfähigkeit wieder zu entfachen und so die Remission evtl. einzuleiten.

Die Reizwirkung ließ sich besser und sicherer durch das Arsen erreichen, das bei dieser Erkrankung in ausgedehntem Maße, nach einem Vorschlage von Bromwell, zur Anwendung kam, sei es in Form der Fowler'schen Tropfen oder unter Umgehung des Magen-Darmtractus als parenteraler Spritzkur (Natr. Ars.), Neisser empfahl die Anwendung des Arsens in Form von Stößen, d. h. er gab steigende Mengen Arsen per os und hörte, sobald die Hb.-Kurve zu steigen begann, unvermittelt mit der weiteren Darreichung des Medikamentes auf (Dosierung 25, 50, 75, 100 mg. steigend in Pillen zu 5 mg). Das Arsen war das

einzige gute Behandlungsmittel. Remissionen erfolgten in der Mehrzahl der Fälle.

Die pharmakologische Industrie brachte im Laufe der Zeit eine Menge Eisen- und Arsenpräparate in den Handel, die besonders wertvoll für die Behandlung sein sollten, die aber mehr und mehr in Vergessenheit geraten sind.

Als die Aufmerksamkeit der Therapeuten auf den Magen-Darmkanal gerichtet wurde, dessen gestörten Chemismus und Veränderungen der Bakterienflora man ursächlich mit der Anaemie in Beziehung brachte, wurden zur Umstimmung Magen- und Duodenalspülungen (Grawitz) empfohlen und ausgeführt.

Transduodenalspülungen mit 3- bis 5%igem Magnesiumsulfat oder Trypaflavin-Lösungen waren in Fällen mit Verdauungsstörungen symptomatisch oft sehr wirksam. Sie leisteten weniger in objektiver als subjektiver Hinsicht.

Es ist selbstverständlich, daß man in den Fällen, in denen die Gegenwart von Helminten, besonders von Ankylostomum duodenale, Botriocephalus latus festgestellt wurde, eine Wurmkur einleitete. Hierdurch wurden Heilungen erzielt.

Jene anderen unter dem Bilde der p. A. verlaufenden Erkrankungen mit bekannter Aetiologie (Gravidität, Lues) ließen ebenfalls durch Beseitigung der Causa nocens Heilung erwarten.

Sonst war diesen Versuchen ein voller Erfolg nicht beschieden, soweit es sich wirklich um die kryptogenetische Form handelte. So hat man weitergesucht und ist mit der Zeit auf verschiedene chirurgische Maßnahmen gekommen.

Da ein Blutverlust die regenerierenden Kräfte des blutbildenden Gewebes stärker zu entfachen vermag als die bekannten Pharmaca, so ließ man den Kranken zur Ader, um die erwünschte Reizwirkung zu bekommen. Gleichzeitig mag auch der Gedanke mitgewirkt haben, schädliche Stoffe aus dem Blute zu entfernen.

Gern wurde die Bluttransfusion, die von Morawitz zuerst bei dieser Krankheit mit Erfolg versucht wurde, angewandt. Es war dies eine eingreifende Maßnahme, die besonders dann, wenn die einfacheren Mittel versagt hatten, durchgeführt wurde. Sie sollte einen idealen Blutersatz bedeuten und weiter im Sinne der unspezifischen Reiztherapie auf das geschädigte und insuffiziente hämopoetische System wirken.

Rege Beachtung fand der Weg, der von Walterhöfer und Schramm gewiesen wurde, nämlich durch Ausschaben des Markes aus einem Röhrenknochen, gewöhnlich der Tibia, eine Remission zu erzielen.

Diese Operation stellte nur einen neuen Weg dar, um die Reaktionsfähigkeit des Körpers wieder zu entfachen und so den Organismus für weitere Remissionen zugänglich zu machen, ein Verfahren, das heute nicht mehr zur Anwendung kommt.

In demselben Sinne wurden Jodeinspritzungen in die Markhöhle angewandt (Friedmann).

In einer größeren Anzahl von Fällen wurde die gefahrvolle Operation, die Splenektomie, von Eppinger angeregt, von Hirschfeld, Klemperer, Mühsam u. a. empfohlen, ausgeführt.

Diese Therapie fußte auf Erfolgen, die man bei anderen Blutkrankheiten durch Milzentfernung gehabt hatte, so bei dem Ikterus hämolytikus (Michaelis) und bei der Splenomegalia hämolytica (Banti 1912). Da außerdem Klemperer und Hirschfeld nach Splenektomie, die wegen Splenomegalia hämolytica ausgeführt wurde, Polizytaemie eintreten sahen, beide Erkrankungen den vermehrten Blutzerfall mit der p. A. gemeinsam hatten, war der Gedanke, die Milz auch bei der p. A. auszuschalten, nahegelegt. Die moderne Lebertherapie hat auch dies Verfahren völlig verdrängt.

Man versuchte durch Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen und der Milz dem Fortschreiten des Leidens Einhalt zu tun, allerdings ohne Erfolg.

Man konnte Symptome bekämpfen, der Gang des Leidens war nicht tiefer zu beeinflussen.

Im Jahre 1926 wurde durch einen Bericht Minots und Murphys im Journal of the americ. med. assoc. eine neue Äera in der Behandlung der p. A. eingeleitet.

Er brachte die Mitteilung, daß es gelungen war, durch eine diätetische Maßnahme einen ganz erstaunlichen Einfluß auf den Verlauf der p. A. zu gewinnen.

Die Entdeckung dieser Behandlungsart ist ihrer Bedeutung nach als Großtat der medizinischen Forschung zu werten und eröffnet der Biologie bisher nicht geahnte Ausblicke — den un-

mittelbarsten Vorteil hat die Arbeit der Forscher der leidenden Menschheit gebracht.

Das Wesentliche dieser neuen Therapie war die tägliche Darreichung von 180 bis 200 g Leber neben reichlich anderen Fleisch und Kohlehydraten unter möglichster Vermeidung der Fette.

Interessanter Weise nahm die Behandlung der p. A. nicht ihren Ausgang von einer Ueberlegung, die die Leber kausal in Beziehung zur Krankheitsursache setzte, vielmehr war sie nichts anderes als die bei experimentellen Studien der Blutungsanaemie gewonnene Erfahrung. Es hatten Whipple, Hooper, Robscheit und Hopkins 1925 zeigen können, daß bei künstlich herbeigeführten (durch Aderlaß) Blutungsanaemien sich die Blutregeneration durch reichliche Fleischnahrung beschleunigen ließ. Dabei zeigten sich Unterschiede bei der Verfütterung verschiedener Organe und Fleischsorten. Die besten Erfolge hinsichtlich der Blutregeneration erreichten die Autoren bei der Verfütterung von Kalbsleber und Niere.

Minot und Murphy griffen diese Versuche auf, dehnten sie auf die Menschen aus und studierten die Wirkung dieser Organe bei Anaemien verschiedenen Ursprungs. Sie kamen dabei zu dem überraschenden Erfolg in allen Fällen von p. A., die sie ihrer Behandlung unterwarfen, eine an Heilung grenzende Besserung zu erzielen.

Die Entdeckung M. u. M. wurde von der ganzen Aerztewelt mit Begeisterung aufgenommen. In demselben Jahre berichteten Brill, Sappington und Borach, Koessler, Mauerer und Longhlin und Elders über ihre Erfolge bei der p. A.-Behandlung.

1927 konnten M. u. M. 105 Fälle, die sie ihrer neuen Behandlungsmethode mit Erfolg unterworfen hatten, bekannt geben.

Selbstverständlich versuchte man auch andere Anaemien mit dieser leicht durchführbaren diätetischen Methode zu behandeln, doch stellte es sich heraus, daß in solchen Fällen die Therapie weniger sicher wirkte. Es schien gerade so, als ob mit der Verfütterung frischer Leber bei der p. A. eine kausale Therapie getrieben wird. Mit einer an Gesetzmäßigkeit mahnenden Regel-

mäßigkeit stellte sich, wie man immer wieder fand, eine weitgehende Besserung des Befindens unter der Erreichung normaler Blutwerte ein.

VIII. Pathogenese.

Es kann so nicht verwundern, daß die Lebertherapie Anlaß gab, auch die theoretische Seite der p. A. in neue Bahnen zu leiten und die immer noch unbekannten pathogenetischen Grundlagen zu erforschen.

Normalerweise hält sich der Blutauf- und -abbau die Wage. Hauptbildungsstätte der Eryth. ist das Knochenmark, in besonderen Fällen tritt Leber, Milz, Niere und Lymphdrüsen ihnen an die Seite.

Ueber die Bildungsart des Hb. sind Einzelheiten kaum bekannt.

Im Knochenmark wird es wahrscheinlich durch Vermittlung des Kernes in den Eryth.-Leib aufgenommen. Der Eryth. hat, wie angenommen wird, eine durchschnittliche Lebensdauer von 3–4 Wochen, er verliert, wie Eppinger annimmt, durch Beeinflussung von Seiten der Milz zunehmend seine Resistenz und wird von der Milz, dem Kirchhof der roten Blutkörperchen (Kölliker), der Leber, den Lymphdrüsen aus dem Kreislauf herausgenommen.

In den Reticuloendothelien soll der Abbau der Hb.-Moleküle erfolgen. Als Endprodukte sind die Eisenpigmente und die Gallenfarbstoffe bekannt. Eigentümlich ist, daß man im normalen Blute außer geringen Spuren von Bilirubin keine Auf- oder Abbauprodukte des Hb.-Moleküls trifft.

Welcher Art die Regeneration der Blutbildung ist, darüber herrschen Meinungsverschiedenheiten. Man hat hämopoietine (Carnot und Deflander) Stoffe, die, aus dem Blut anaemischer Tiere gewonnen, blutbildend und hämolysehemmend wirken, angenommen. Ascher nimmt Hormone, die von der Schilddrüse und vom Ovar stammen, an. Nach Dubois befördert die Schilddrüse die Blutbildung, die Milz hemmt sie. Auf weitere Theorien sei hier nicht eingegangen.

Eine Blutarmut kann folgende Ursachen haben:

1. Blutverlust bei ungenügender Regeneration,
2. Gesteigerter Blutzerfall bei ungenügender Regeneration,
3. Ungenügende Regeneration ohne Blutverlust oder Hämolyse.

Was nun die Ursache der p. A. anbetrifft, so bekämpfen sich z. Zt. hauptsächlich zwei Theorien.

Die eine legt den Schwerpunkt mehr auf das hämatopoetische System, besonders auf das Knochenmark, nimmt also ungenügende Regeneration an. So behaupten die meisten Autoren, unter ihnen Minot und Murphy, mit aller Entschiedenheit, daß die Biermer-Ehrlich'sche Anaemie ganz sicher eine Isuffizienz der Erythropoese, wahrscheinlich sogar der ganzen Hämatopoese darstelle. Dieser Ansicht scheinen die meisten anderen Autoren sich angeschlossen zu haben (z. B. Bieberfeld, Steinitz). Sie stützen sich in erster Linie auf die Tatsache, daß bei der Verfütterung von Leber eine starke Zunahme der Vitalgranulierten auftritt, die sie als Ausdruck einer gesteigerten Regeneration der roten Blutkörperchen aufgefaßt wissen wollen. Die Ursache der Knochenmark-Insuffizienz glauben Minot und Murphy in dem Fehlen bestimmter spezifischer Stoffe, die die Knochenmarksregeneration anregen, suchen zu sollen. Sie folgern daraus, daß die Anaemie sich bei Individuen entwickelt, die lange Zeit vorher eine einseitige und deshalb ungenügende Ernährungsweise befolgt haben, und aus der ungleichmäßigen Verbreitung dieser Erkrankung auf der Erde, die ebenfalls eine Abhängigkeit von der Ernährung erkennen läßt, daß es sich um eine Krankheit handeln muß, die durch das Fehlen bestimmter Nahrungsbestandteile in der bisherigen Nahrung bedingt ist. Hierin sehen sie die eigentliche Ursache der Dysfunktion des Knochenmarks. Sie setzen damit die p. A. parallel zu gewissen Avitaminosen, bei denen gleichfalls einer vorausgegangenen mangelhaften Ernährung kausale Bedeutung zukommt. Zum Vergleich ziehen sie die Pellagra, die Sprue und die Beriberie heran, bei denen ebenfalls Symptome von Seiten des Magen-Darmkanals, des Zentralnervensystems und der Hämatopoese beobachtet werden. Minot und Murphy supponieren eine Substanz, die normalerweise mit der Nahrung dem Organismus einverleibt wird, deren längeres Fehlen zwar an und für sich noch nicht unbedingt zur Perniziosa führen müßte, da die normale Leber eine ähnliche Substanz bilden zu können scheine. Erst,

wenn die Funktion der Leber erlahme, träten die Zeichen einer schweren Störung im Aufbau der roten Blutkörperchen im Knochenmark auf und führen somit zur Entwicklung der Anaemie. Die Möglichkeit einer Giftwirkung lehnen sie entschieden ab.

Demgegenüber steht die Ansicht, die am lebhaftesten von deutscher Seite geäußert wird: Die Hämolyse wird mehr in den Vordergrund gestellt. Im Blute kreist ein hämolytisches Toxin, das z. Zt. seiner Natur nach noch nicht bekannt ist, eine Theorie, die von Pappenheim, Grawitz, Morawitz und Nägeli schon längst vertreten war. Durch die Leberdarreichung wird dem Organismus ein Stoff eingeführt, der nicht die Blutregeneration beeinflußt, sondern der toxischen Blutzerstörung entgegenwirkt.

Die Anhänger der toxischen Theorie folgern weiter, daß der normalen Leber entgiftende Eigenschaften zukommen. Ob das Gift von Leberzellen abgefangen wird oder irgendwelche Zellen einen gegengiftartigen Körper bilden, darüber herrscht z. T. noch keine Einigkeit. Jedenfalls ist zum Zustandekommen einer fortschreitenden Blutzerstörung eine Lähmung dieser wichtigen Leberfunktion als notwendig anzunehmen. Da nun auf unbekanntem Wege durch eine Verminderung des Hb.-Gehaltes, die durch die fortgesetzte Zufuhr hämolytischen Giftes entsteht, eine verstärkte Neubildung angeregt wird, so sind die Veränderungen des Knochenmarkes zwanglos als sekundär zu erklären. Erst im Verlauf der Erkrankung bildet sich die Dysfunktion des Knochenmarkes heran.

Um den Nachweis des hämolytischen Toxins haben sich zahlreiche Forscher bemüht. In diesem Zusammenhang sei der Pharmakologe Dawis Macht erwähnt, der einen neuen Nachweis von toxischen Substanzen im Blut von Kranken mit p. A. lieferte. D. M. ließ das Serum solcher auf Pflanzensamen und Keimlinge (Lupinus albus) einwirken und beobachtete eine beträchtliche Wachstumshemmung durch das Serum, wie sie durch normales Serum nie zustande käme. Allerdings bedeutet der Nachweis eines Giftes im Blute an und für sich nicht den Beweis dafür, daß das Gift die Ursache der Blutarmut sei, da ja eine anaemisierende Wirkung durch den Versuch nicht aufgedeckt werden konnte. Immerhin ist diese interessante Untersuchung von Macht eine Stütze der Gifttheorie.

Verfechter der exogenen gastrointestinalen Gifthypothese, Hunter und Herter, wiesen pathogene Keime im Duodenalsaft nach. Ersterer fand mit großer Regelmäßigkeit Bakt. Coli. Letzterer wies Bakt. Aerogenes Welchii nach. Wenn man auch jetzt diesen Befunden keine große Beachtung mehr schenkt, da man sie auf sekundäre Umstände zurückführt (Achylie), so nimmt doch eine Reihe von Autoren eine Schädigung der Darmwand, die durch gastrointestinale Störungen bedingt ist, an, die gewissen toxischen Substanzen den Durchtritt gestattet. Damit wurden primäre Magen-Darmerkrankungen in kausalen Zusammenhang mit der p. A. gebracht. Als Stütze können Fälle von p. A., die mit Ca. ventriculi vergesellschaftet auftreten, dienen. Bei abnormen Umsetzungen im Magen-Darmkanal soll es zur Bildung von chemischen Verbindungen kommen, die ihrerseits unter besonderen Umständen resorbierbar sind. Diese Stoffe sollen dann die Eigenschaft haben, das Blutkörperchen aufzulösen.

Kahn und Tarrey konnten mit dem intravenös injizierten Gift der im Duodenum gefundenen Bakterien bei Affen schwere perniziosaähnliche Anaemie erzeugen. Sie fanden interesssanterweise, daß das Gift, per oral verabfolgt, die intakte Magen-Darmschleimhaut nicht zu passieren vermochte. Schädigten sie aber die Magendarmschleimhaut durch Verabfolgung von Natrium fluorid, so kam es zur Entwicklung einer schweren Blutarmut vom Typ der Perniziosa. Doch muß erwähnt werden, daß es niemals gelungen ist, eine echte progressive p. A. experimentell zu erzeugen. So interessant diese Versuche sind, die ähnlich von anderen Autoren mit hämolytischen Bakterien, z. B. Colistämmen, ausgeführt wurden, so haben sie doch zur Klärung der aetiologischen Fragen der p. A. wenig beigetragen. Es belehren uns die Versuche, die von N. Hennig aufgestellt wurden, daß die wirksamen Prinzipien der Leber auf die hämolytischen Toxine der Bakterien gar keinen nachweisbaren Einfluß haben. Es bleibt unbeweisbar, ob Bakt.-Toxine als Ursache der p. A. anzusehen sind. Daß über die Natur des supponierten Giftstoffes zahlreiche Untersuchungen angestellt sind, ist bei der Bedeutung, die diese Körper für die pathologische Erkenntnis haben müßte, selbstverständlich. Es steht z. Zt. noch nicht fest, ob es sich dabei um einen chemisch einheitlichen Körper handelt oder ob die verschieden-

artigsten Verbindungen fähig sind, nachdem sie in den Blutkreislauf gekommen, nicht nur die Hämolyse sondern, wenn man sich dieser Theorie anschließen will, jene gewiß auch für die Entstehung der p. A. notwendigen Veränderungen hervorzubringen. Denn es ist bekannt, daß längst nicht jedes hämolytische Toxin, das dauernd in das Blut gebracht wird, eine megalozytäre Anaemie hervorruft. Es ist ganz unbekannt, warum in dem einen Fall sekundäre, in dem anderen eine Anaemie vom Typus der Perniziosa entsteht. Einige Sicherheit herrscht nur über die Giftstoffe, die der Botriocephalus absondert. Sie erzeugen eine Anaemie, die dem klinisch-pathologischem Bilde nach der echten p. A. so ähnlich ist, daß man geneigt sein muß, von Identität zu sprechen; läßt sie sich doch (Schottmüller u. a.) ohne Beseitigung der Ursache durch Leberdiät zum Verschwinden bringen.

Nun wiesen Schumann und Tallquist im Wurmextrakt hämolytische Wirkungen für menschliche und tierische Blutkörperchen in vitro nach. Darüber hinaus klärte Tallquist und Faust auf, daß das toxische Prinzip in einem proteolytischen Ferment einer praezipierenden Substanz und einer in Alkohol und Aether löslichen hämolytisch wirkenden Komponente bestand. Mit letzterer, einer Lipoidsubstanz aus dem Körper des Botriocephalus latus, hat Tallquist die Möglichkeit zeigen können, Anaemien vom Charakter der p. A. bei subkutaner Darreichung und bei Verabfolgung per os zu erzielen. Im Verein mit Faust hat er dann die Oelsäure, die als Cholesterin-ester im breiten Bandwurm enthalten ist, dargestellt und mit ihm die typischen Blutveränderungen im Tierexperiment und im Selbstversuch nachweisen können. Tallquist und Faust vermuteten deshalb, daß bei der Anwesenheit jener Parasiten im Darm ständig Oelsäure gebildet wird, die, von dem Epithel der Darmzotten aufgenommen und in die Zirkulation abgegeben, die Ursache für die Blutveränderung bei der Botriocephalusanaemie sei. Es ist bestechend, anzunehmen, daß möglicherweise Oelsäure, deren hämolytische Wirkung bereits von Liebermann und Grechy beschrieben wurde, ebenfalls unter anderen Umständen im Dünndarm auftreten und Ursache deletärer Anaemien sein könne.

Diese Ueberlegungen gaben Veranlassung, systematische Untersuchungen anzustellen, wobei man einmal die Aufmerksamkeit

mehr dem Darminhalt, ein ander mal mehr der Darmwand und den Organen zuwandte. Tallquist untersuchte die Schleimhaut des Magens und des Darmes auf ihren Gehalt an hämolytisch wirkender Lipoidsubstanz. Tatsächlich gelang es ihm, die Lipoidstoffe in Magen- und Darmschleimhaut aufzufinden, die die gleiche Wirkung wie die Lipoidsubstanz aus dem Leibe des Botrio. latus haben. Nach Berger und Tsuchiya enthält die Magen-Darmschleimhaut der an der p. A. Verstorbenen eine sehr wirksame, hämolytische Lipoidsubstanz, die man in geringerer Menge auch aus dem Verdauungstraktus anderweitig zugrundegegangener isolieren kann. Mit recht wies Mohr nachdrücklich darauf hin, daß die Versuche der beiden Autoren, einen so weitgehenden Schluß, daß die Lipoidsubstanzen sicher in ursächlicher Beziehung zu der p. A. stehen, zu ziehen, zurück.

Es stehen sich also die beiden Ansichten diametral gegenüber: auf der einen Seite verminderte Regeneration – auf der anderen Seite vermehrte Blutzerstörung mit sekundär vermehrter Regeneration.

Die dritte Möglichkeit, die p. A. als primär myelopathische anzunehmen, d. h. eine primäre Megaloblastendegeneration als Ursache anzusehen, wurde von Ehrlich vertreten. Diese Theorie ist mit den heute bekannten Tatsachen nicht in Einklang zu bringen.

IX. Ueber die Wirkung der Leber-Therapie.

Von größtem Interesse für den wissenschaftlich forschenden Biologen, für den Arzt, der täglich am Krankenbett die fortschreitende Besserung seines Patienten verfolgt, ist es zu wissen, wie die erstaunliche Wirkung der Leberdiät zustandekommt. Schon in den allerersten Tagen, oft nach 3–4 Tagen, kann der Umschwung im Befinden des Kranken sich bemerkbar machen. Nach 5–7 Tagen beginnt die Kurve des Hb. zu steigen: Bald beginnen Vital-Granulierte in zunehmend größerer Zahl aufzutreten. Im Harn pflegt mit der zunehmenden Besserung des roten Blutbildes eine Abnahme des Urobilinogens parallel zu gehen. An welchem Punkte die Lebertherapie angreift, darüber ist bisher eine Klarheit nicht erzielt. Ob die Leber in erster Linie oder allein den fortschreitenden Zerfall der Eryth. hemmt, auf diese Weise die Uribilinogenverminderung erfolgt, oder ob die wirksamen Stoffe

als Reiz auf das Knochenmark wirken und eine überaus lebhafte Regeneration erzeugen, steht noch nicht fest. Man hat in der Lebertherapie keine kausale Therapie gefunden, soviel erscheint heute sicher. Sie wirkt symptomatisch, stellt aber keine Substitutions-Therapie in gewöhnlichem Sinne dar. Ihre Wirkung ist auch nicht spezifisch, denn andere Organe wie Muskel, Niere, wirken genau so. Die wirksame Substanz scheint in jedem animalischen Gewebe in mehr oder weniger großer Menge vorhanden zu sein (Jungmann).

Es ist selbstverständlich, daß sich das Interesse der Forscher darauf richtet, das wirksame Prinzip in den tierischen Geweben zu finden und rein darzustellen. Bisher sind die Erfolge in dieser Richtung noch sehr bescheiden, wenn auch zahlreiche bedeutungsvolle Einzelheiten bekannt geworden sind. Man darf mit Bestimmtheit annehmen, daß die Reindarstellung dieses Stoffes, die von außerordentlichem praktischen Wert sein und möglicherweise die Klärung der noch unbekannten ätiologischen Ursachen bringen wird, in nicht allzu ferner Zeit gelingt.

Die Leber ist sicher das Hauptumsatzorgan für den Eryth.-Abbau. Darüber haben die zahlreichen im Laufe des letzten Jahrhunderts erfolgten Arbeiten der Hämatologen eingehende Kenntnisse gebracht. Die Leber wird also ein Depot für diese erythrozytenzerstörenden und erythropoeseregulierenden Substanzen sein (Schilling) und man wird nach dieser Richtung hin die Untersuchungen nach der wirksamen Substanz machen müssen. Biologische Zusammenhänge zwischen Leber und Eryth.-Substanz werden durch folgende Untersuchung beleuchtet:

Der Japaner Masao stellte fest, daß bei einem normalen Hunde die Stromata von 2 cbm Blut pro kg injiziert ausreichen, um eine mehrwöchige Eryth.-Zunahme zu veranlassen. Er bezeichnet diese Menge von Stromata als das „physiologische Prinzip", das die Blutbildung unterhält

Wir wissen heute, daß die Leberextrakte gar keinen Einfluß auf die chronische Aderlaßanaemie der Hunde haben, gibt man dagegen neben der unwirksamen Dosis der Leberextrakte Frischleber, so stellt sich bald ein guter Erfolg ein (Whipple). Es ist daraus zu folgern, daß in der Leber mindestens zwei verschiedene Stoffe sind, von denen sich der eine extrahieren läßt

und das ein besonders wirksames Agens der Perniziosa-Therapie darstellt. Der andere ist nicht extrahierbar und verteilt sich wahrscheinlich in der ganzen Leber gleichmäßig. Er ist neben dem Extraktstoff notwendig, um die Blutungsanaemie der Hunde zu heilen. Obwohl die Isolierung des wirksamen Agens aus dem Leberextrakt nicht gelungen ist, so läßt sich immerhin einiges über seine biochemischen Eigenschaften aussagen: Es handelt sich um einen thermolabilen Körper, der in Wasser löslich, in Alkohol fällbar, in Aether unlöslich ist. Hierdurch unterscheidet er sich von dem Vitamin E, das von Simmonds, Becker, Mac Collum in der Leber gefunden wurde und für den Eisenstoffwechsel bedeutsam sein soll. Die Identität des die Perniziosa beeinflussenden Stoffes mit dem Vitamin E wird wegen seines gegen Aether und Alkohol verschiedenen Verhaltens von Minot und Murphy entschieden verneint. Allerdings glauben sie doch, daß dieser Stoff (das wirksame Prinzip der Leber) ein Vitamin darstelle. — Siegfried Maurer und Longlin denken an eine schwere Schädigung im Bereich des Blutes bei p. A., die durch das Fehlen vom fettlöslichen Vitamin A bedingt wäre. Die spinalen Veränderungen führen sie auf das Fehlen vom Vitamin B und das Auftreten der hämorrhagischen Diathese auf das Fehlen vom Vitamin C zurück. Von anderer Seite wird wiederum ein klinischer Parallelismus mit der Art der Insulin-Wirkung aufgezeigt (Schilling u. a.). Unentschieden ist, ob es sich um einen Stoff handelt, der im Organismus selbst aufgebaut werden kann oder ob er auch dem Gesunden zugeführt werden muß (Held und Goldbloom). So ist auf diesem Gebiet alles noch Hypothese. Wie so oft, ist die Praxis der Theorie zuvorgekömmen; es wird der Arbeit vieler Jahre bedürfen, um die gegebenen Probleme zu lösen.

X. Technik der Lebertherapie.

Minot und Murphy empfahlen ursprünglich 180–200 g gekochte Kalbs- oder Rindsleber. Diese Tagesdosis erwies sich in vielen Fällen als zu klein. Man hat heute mit einer täglichen Dosis von ca. 250 g Frischleber als Standardkost gute Erfahrung gemacht. Ich werde im späteren Abschnitt über einige einschlägige Fälle berichten. Ueber die notwendige Dosierung gehen die Angaben in der Literatur noch etwas auseinander. Zwar genügt

sicher für die meisten Fälle die anfangs angegebene Menge von etwa 250 g am Tage. Man ist darüber hinausgegangen, hat aber dann meist die Leber in Form der im Handel erschienenen Leberpräparate gegeben. Die technische Errungenschaft, das wirksame Prinzip aus der Leber zu extrahieren und in konzentrierter Form dem Kranken zuzuführen, ist sicher sehr wertvoll.

Die Frischleber - man verwendet meist Kalbs- oder Rindsleber - ist jedoch weit wirksamer als die Präparate und man wird auf ihre ausgiebige Anwendung im Interesse des Kranken nicht verzichten wollen. Wichtig für den Erfolg ist die geeignete Zubereitung. Da, wie oben erwähnt, der wirksame Stoff nicht hitzebeständig ist, so soll die Leber in möglichst rohem Zustand verabfolgt werden. Sie darf nicht geröstet oder gar gebraten werden. Man kann sie in Form von Leberpüree, Pastete, Haschée oder auch ganz roh, fein gemahlen mit reichlichem Gewürz, geben lassen, um den vielen unangenehmen Geschmack zu verdecken.

M. und M. empfehlen die Leber folgendermaßen zu nehmen: Täglich 200 g gekochte Leber, daneben viele Früchte, Gemüse und Fleisch. Langes Kochen der Leber ist zu vermeiden. Man gibt die Leber als Püree, zweckmäßig in mehreren Portionen pro Tag, vermischt mit Orangensaft oder klarem Wasser. Das Fett soll 70 g p. die nicht übersteigen.

Im Gegensatz dazu empfiehlt Mauerer und Kössler reichlich Fett, um Vitamin A zuzuführen (entsprechend ihren theoretischen Anschauungen).

Schilling schlägt vor, die Leberportion des Tages mit wenig Wasser in einer Kasserolle leicht zu dämpfen, bis sie die rote Farbe äußerlich verliert und innen rosa aussieht, dann durch eine Fleischmaschine zu drehen, um die groben Bindegewebe und Gefäße, evtl. durch Ausschaben, zu entfernen. Der Leberbrei wird mit abgekühlter guter trinkwarmer Bullion, mit Saucen, als Füllung von Tomaten, als Aufstrich vor allem in Tomatensuppe, Apfelmus usw. verrührt, wobei jede neue Erhitzung streng zu vermeiden ist, und dann in ein oder zwei Portionen verteilt, sogleich gegessen. Schilling betont die viel bessere Wirksamkeit der Frischleber gegenüber den Extrakten, die er nur als Aushilfe ansieht.

Rosenow sah von Vigantolgaben neben der Leberkost eine Steigerung der Wirkung. Neue Wege beschritt Weil, der bei refraktären Fällen Zugabe von Insulin zur Leber befürwortete.

Bei längerem Gebrauch macht sich leider bei sehr vielen Kranken ein unüberwindlicher Widerwillen gegen die Leberdiät geltend. In solchen Fällen werden die konzentrierten Präparate (in Form von Pulver oder Flüssigkeiten) rein oder, um jeden unangenehmen Geschmack zu vermeiden, anderen Speisen zugesetzt, dargereicht.

Erwähnt sei das Hepatrat (Nord-Markwerke A.-G.), Hepatopson (Promonta, Hamburg), Pleiotibin, Prozytol, Martol (Strosehein), Exhepa, Pränemon. Es entsprechen 30—100 ccm der Präparate 250—600 g Frischleber. In anderen Fällen wird man wiederum mit Vorteil Frischleber mit den Präparaten kombinieren und verbindet somit die Vorteile beider Methoden. (Alle sind im wesentlichen nach den Vorschriften des Committee of pernicious anemia of the Harvard medical school in Boston hergestellt, von gewissen Unterschieden in der Konzentration, Darreichungsform und des Geschmacks abgesehen, annähernd gleichwertig.)

Daß nebenher die zweckmäßigen symptomatischen Maßnahmen getroffen werden müssen, ist selbstverständlich. Die Anorexie läßt sich durch Salzsäurepepsingaben und Condurango oft ausreichend beheben. In der Diät wird man so weit als möglich neben der Leber dem Fleisch einen breiten Raum zuweisen. Fette sind nach Möglichkeit zu vermeiden, wie es von M. M. empfohlen wurde.

Die perorlae Darreichung ist die Regel, gelegentlich kommen Fälle vor, bei denen man die Zuführung auf andere Weise erreichen muß, z. B. wenn der Kranke sehr geschwächt ist, um eine ausreichende Menge zu sich zu nehmen, und man auf schnellstes Einleiten der Therapie nicht verzichten kann. Ein injizierbares Präparat ist leider noch nicht im Handel, nur Beckmann und Lotze berichten über Erfolge auf diesem Wege mit selbst hergestellten Präparaten. Z. Zt. gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Man kann mit dem Magenschlauch die Leber einbringen und so den Kranken über die kritische Zeit bringen,

2. Die rectale Applikation: Nach einem Reinigungsklystier läßt pannierte Rohleber zu gleichen Teilen mit Milch verdünnt durch ein Haarsieb reiben oder gibt mit Milch versetzte Leberpräparate oder ein Gemisch von beiden, setzt etwa 20 Tropfen Tinktur opii hinzu und läßt langsam ins Rectum einlaufen.

H. Pulfer berichtet über gute Erfolge dieser rectalen Lebertherapie.

Befindet sich der Kranke, bevor das Wesen seines Leidens erkannt wurde, bereits in einem Zustand, bei dem der Erfolg der Lebertherapie zu spät kommen würde, so wird man durch Bluttransfusion den Patienten über den kritischen Punkt hinweg zu bringen suchen. Es sei hier erwähnt, daß in gewissen Fällen der Organismus auf Leber schlecht oder gar nicht anspricht, dann wird die Reaktionsfähigkeit des Körpers zweckmäßig durch irgendwelche Reize angestachelt. Gelegentlich sieht man von einer Bluttransfusion eine besonders günstige Wirkung. Man hat das wohl so zu erklären, daß ein Torpor des blutbildenden Gewebes besteht, der durch den kräftigen Reiz, der mit der Blutübertragung gesetzt ist, überwunden wird, so daß jetzt die Lebertherapie ansprechen kann (Fall G. K.).

Nach einem Vorschlage von Lemp soll man bei auf Lebertherapie schlecht reagierenden Fällen gleichzeitig Röntgenbestrahlung der Milz vornehmen.

Ist jener Zustand erreicht, den man als Restitutio bezeichnen mag, so muß der Patient auf eine bestimmte Diät eingestellt werden, die eine Konstanz des roten Blutbildes gewährleistet. Er ist nur dann richtig eingestellt, sagt Seyderhelm, wenn Urobilin und Urobilinogen im Urin fehlen. Es genügt gewöhnlich, wenn man 250 g Leber 2 3 mal pro Woche nehmen läßt. In diesem Zustand wird auch von den Präparaten mit Vorteil Gebrauch gemacht. Erfahrungsgemäß pflegt bei strikter Einhaltung der Leberkost die Remission anzuhalten.

XI. Die Leber-Remission.

Das erste Zeichen der einsetzenden Remission ist die geradezu krisenhafte Zunahme der sogenannten vitalgranulierten Zellen im Blute. (Die Schilling'sche Feuchte-Kammer-Färbung sei hier kurz erwähnt: Dünner Blutausstrich auf einen vorher mit 1%iger alkoholischer Brillant-Kresylblau-Lösung bestrichenen Objektträger, der dann sofort für 5 10 Minuten in eine feuchte Kammer gelegt wird; danach lufttrocken werden lassen und nachfärben mit May-Grünewald-Farblösung, eine Minute. Betrachtung mit Oel-Immersion. In den rotgefärbten Eryth. ist die blaugefärbte Substantia-

Granolo-filamentosa deutlich sichtbar.) Am einfachsten ist die Dicketropfenmethode, die zur Verfolgung der therapeutischen Wirkung sehr gut verwendbar ist (Schilling, Jungmann). Die Zunahme der Granulierten ist so regelmäßig zu beobachten, daß sie von den Amerikanern als Test der Wirksamkeit der Leberpräparate benutzt wird. (Americ. Comité of p. A. der Harward University.) Parallel damit geht eine Zunahme der Sauerstoffzehrung. Am 4.—5. Tage ist die Zunahme der Vitalgranulation, wie ich an zahlreichen Fällen feststellte, sehr deutlich; sie beträgt zu jenem Zeitpunkt etwa 3,5 bis 6% der Eryth. Seyfarth stellte an 29 an Biermer'scher Blutarmut Erkrankten sogar 5—10% fest. Bei fortschreitender Besserung nimmt ihre Zahl zunächst immer weiter zu. Nach 10 Tagen pflegt man bei normalem Verlauf gewöhnlich 15—25% zu finden. Die Hochflut beobachtete ich am Ende der zweiten, Anfang der dritten Woche. Es kann vorkommen, daß jede dritte oder zweite Eryth. vitalgranuliert ist. Langsam sinkt die relative und absolute Zahl dieser jugendlichen Blutkörperchen, schließlich werden die Werte ganz normal. Die hier beigefügten Kurven mögen über die Einzelheiten des Ablaufs orientieren.

Etwas später erfolgt das Hochklettern der Hb.- und Eryth.-Kurven, die zunächst langsam, dann steil anzusteigen pflegen. Es scheint, daß die Bildung von Blutfarbstoff in etwas geringerem Maße angeregt wird, als es dem Ansteigen der Eryth.-Zahl entspricht. Der Färbeindex sinkt deshalb und nähert sich der Norm und wird kleiner als 1. Eine Zunahme des Farbstoffes um 7% innerhalb von 2 Tagen ist nicht ungewöhnlich. Kurz bevor die Blutwerte die normale Höhe erreicht haben, erfolgt meist ein Abfall um 5—10%. Dieses Ereignis muß man kennen, um den Pat., der ängstlich den Verlauf seiner Blutkurven verfolgt, darauf rechtzeitig vorzubereiten. Worauf diese Erscheinung beruht, ist noch unbekannt. Möglicherweise handelt es sich um eine Verschiebung der Blutmenge oder es erreichen zu gleicher Zeit zahlreiche Eryth. die „Altersgrenze“ und werden zerstört (Schulten).

Interessanterweise treten nach Leberdiät bei Perniziosakranken gelegentlich polizytämische Blutbilder auf (Pal., Seyderhelm, Adler und Schiff), die aber besser auf die Dauer zu vermeiden sind (Ueberdosierung).

Die anderen pathologischen Erscheinungen im roten Blutbild, wie die Aniso-, Poikilo-, Megalozytose gehen weiter zurück. Bei der Betrachtung in der Zählkammer und im Ausstrich sieht man bei den fortlaufenden Untersuchungen die Zellen mehr und mehr zur Norm zurückkehren. Später verschwindet auch die Uebersegmentation der Neutrophilen, die relative Lymphozytose, die Leukopenie und die Eosinopenie (Flemming), die manchmal in eine Eosinophilie übergeht (Schilling). Ich fand gelegentlich im Höhepunkt der Remession eine ausgeprägte regenerative Linksverschiebung (Fall W. H.).

Die Besserung des allgemeinen Befindens setzt bereits sehr frühzeitig ein, die erhöhten Temperaturen sinken oft als erstes sichtbares Zeichen der beginnenden Besserung. Bald verschwindet das matte Aussehen; der Turgor der Haut bessert sich und allmählich verschwindet der subikterische Ton der Haut und macht einer gesunden Farbe Platz. Die Urobilinogenurie, die praktisch ein wertvolles Symptom ist, scheint mir in den ersten Tagen der Leberbehandlung noch etwas zuzunehmen. Diese Zunahme der Uribilinogenurie ist von Neithhardt und Banasch während der ganzen Dauer der Leberkost beobachtet worden. Sie wichen in dieser Beziehung von den Erfahrungen anderer Autoren (Jungmann) ab, die die Urobilinogenurie verschwinden sahen. Vom 4.–5. Tage nimmt sie dauernd ab, nach der 2. Woche kann man kaum von einer pathologischen Urobilinogen-Ausscheidung sprechen.

Auf die Achylie hat die Behandlung selten einen Einfluß. Mir selbst ist kein Fall vor Augen gekommen, bei dem sich die Verhältnisse der Magensekretion verändert haben, doch sind in der Literatur derartige sichere Fälle beschrieben worden (Seyderhelm, Opitz, Loewenberg und Gottheil).

Nervenerscheinungen, soweit es sich um Parästhesien, wie Zungenbrennen, Kribbeln, Kältegefühl und dergl. handelt, werden gebessert. Unbeeinflußt bleibt das Endstadium d. St. der Defekt (Schilling). Entsprechend der irreparablen anatomischen Veränderungen sind sehr weitgehende Besserungen sicher nicht zu erwarten. Einige Autoren, erwähnt sei hier besonders Seyderhelm, schrieben sogar, daß die Symptome trotz guter hämatologischer Remission fortschreiten.

Heute haben wir in diesem Punkte noch keine ausreichende Erfahrung. Es ist eine Voraussage, die möglicherweise im Laufe der nächsten Jahre bestätigt wird.

XII. Möglichkeiten und Erfolge der Lebertherapie.

Für die Anwendung der Lebertherapie sind kaum Einschränkungen gegeben. Eine Ueberdosierung ist anscheinend nicht zu befürchten. Zwar haben H. Taterka und C. H. Goldmann bei Verabreichung ganz riesiger Mengen Leber vorübergehend einen Verwirrungs- und Kollapszustand beobachtet, ohne daß damit eine bleibende Schädigung des Pat. verbunden war. Die erwähnten polizytaemischen Bilder gehen, sobald die Lebertherapie etwas eingeschränkt wird, zurück. Ueber sekundäre Schädigung finden sich in der einschlägigen Literatur nur ganz sporadische Mitteilungen. So sah man (Ordway und Gorham) in einzelnen Fällen im Anschluß an Lebertherapie echte Gichtanfälle auftreten. Man wird also zweckmäßig bei Fällen, die mit harnsaurer Diathese kombiniert sind, seine Zuflucht zu den stickstoffarmen Präparaten nehmen. Ebenso scheint bei gleichzeitig bestehenden Nierenschädigungen Vorsicht geboten zu sein, da Leber gelegentlich Albuminurie und Zylinderurie schon bei intakten Nieren bewirken kann.

Nach Einführung der Lebertherapie ist die Prognose der p. A. in ein ganz neues Stadium geraten. Wir können heute mit größter Wahrscheinlichkeit dem Kranken seine Wiederherstellung voraussagen. Einige Fälle bleiben zurück, bei denen trotz genauer Durchführung der Lebertherapie ein Erfolg nicht eintritt. Es handelt sich dann allerdings oft um Fälle, die mit anderen Krankheiten kompliziert sind (Minot, Murphy, Schilling). In anderen Fällen wieder handelt es sich um Fehldiagnosen. Einige Fälle sicherer p. A. bleiben, wie das einschlägige Schrifttum zeigt, bei denen die Therapie machtlos ist (Hegeler, Fahr). Man sollte bei der Stellung der Prognose auf keinen Fall dem Optimismus zu großen Raum geben. Es scheint doch, als ob die Perniziös anaemischen, auch wenn die Krankheit klinisch kaum nachweisbar ist, belastet sind und anderen sekundären Erkrankungen wie Bronchopneumonie und dergleichen leichter erliegen. Seyderhelm führt aus, daß durch die Einführung der Lebertherapie der Krankheits-

verlauf der p. A. ganz anders geworden sei. Diese Behandlung bringe nur den Anaemie-Faktor zum Ausgleich, das Leben wäre dadurch verlängert und es sei somit Gelegenheit gegeben zu Schädigungen an anderen Organen, wie sie früher nie zur Beobachtung kamen. So erscheint es ihm durchaus möglich, daß die Auswirkungen der Causa nocens am Zentralnervensystem jetzt, nachdem die delatären Auswirkungen am Blut fortfallen, in weit höherem Maße als bisher zur Entwicklung kommen. Das Krankheitsbild der p. A. verwandle sich unter Fortfall der Anämie in eine perniziöse Myeloenzephalotoxikose. Schilling konnte unter 100 Fällen keinen einzigen Fall sehen, bei dem die nervösen Symptome eine Zunahme erfuhren, sobald die Lebertherapie in geeigneter Weise durchgeführt wurde oder keine Komplikationen ihre Wirksamkeit hinderten. Besonders interessant ist natürlich die Frage, wie lange die Lebererfolge anhalten. In den 4 Jahren Lebertherapie ist kein Fall bekannt geworden, bei dem eine wirkliche Heilung erfolgt ist. Wir wissen, daß nach Fortfall der Leberdiät in kurzer oder längerer Zeit unweigerlich ein Rückfall eintritt und doch kommen die Resultate, die wir erzielen, einer praktischen und klinischen Heilung nahe. Die Arbeitsfähigkeit wird gewöhnlich in vollem Maße wiederhergestellt. Wenn M. M. die Ansicht aussprechen, daß die p. A. heilbar sei, so können wir ihnen in dieser Ansicht nicht folgen. Vorläufig wissen wir nicht, wie lange bei fortgesetzter Lebermedikation die Remission anhält. Gute Erfolge von 2 und 3 Jahren werden zahlreich berichtet und es erscheint durchaus möglich, daß die Remission bei fortgesetzter Lebermedikation anhält.

Im folgenden bringe ich einige Fälle, die auf der I. med. Klinik, Station C, beobachtet und zum Teil von mir bearbeitet sind und die die oben gemachten Ausführungen veranschaulichen sollen.

Abkürzungen:

E. = Erythrozyten,
Hb. = Hämoglobin,
SW. = Magensäure.

Ausstrich: Nach Schilling'scher Tafel in % berechnet.

XIII. Fälle:

Fall B. G. Postbetriebsassistent 50 J. Aufg. 20. 9. 28.
F. A. oB., 1914 Ruhr, 1915 leicht verwundet, 1922 nervenkrank. 1928 Appetitlosigkeit Geschmacksstörung, Kribbeln an Händen, 20 Pfund Gewichtsabnahme Zungenbrennen, wurde blaß.

Pat. in reduziertem E. Z. Cor., Pulmo o. B. Hepar etwas vergrößert. Im Harn: Vermehrte Urobilonogen.

Blutbild bei der Aufnahme:

Hb. 65 % E. 2,82 Mill. L. 6000. FJ. 1,17 Aniso- und Poikilozytose Außtrisch: — 4/—, — 2,45/48, 1. SW: anacid.

24. 9. Beginn der Leberther. 250 g. p. die Salzsäuerepepsin.
Nach 5 Wochen Behandl. mit 90 Hb. u. 4,425 Mill, E., entlassen.

Fall J. P. Gürtler 46 J. Aufg. 17. 9 28.
F. A. o. B., 1917 Hodenquetschung, vor 12 Wochen Gasvergiftung, vor 3 Wochen Phlegmone am l. Bein, Appetitlosigkeit, häufig Durchfälle. Blaß. subikterische Verfärbung der Haut. Cor leises syst. Geräusch über der Mitr.

Blutbild: Hb. 35 %, E. 1,46 Mill. L. 6000, FJ. 1,2. Aniso- Poikilo- Makro- u. Megalozytose.

Ausstrich: —,—,/—,—,—,60/40,—.

21. 9. Beginn der Lebertherapie.
Nach 4 Wochen Behndl. mit Hb. 91 %, E. 4,5 Mill, 21. 10. entlassen,

Fall E. B. Pferdepfleger 57 J. Aufg. 2. 1. 29.
1925 Schmerzen in Epigastrium, Aufstoßen, Appetitlosigkeit u. Ohnmachtsanfälle. 1927 Zungenbrennen, Kribbeln, in Händen u. Füßen.
Cor., Pulmo oB. Hepar vergrößert, Milz nichtpalpabel. Urin: Urobilinogen vermehrt.
Nach 3 Wochen Leberdiät, Hb. 96 % E. 4,64 Mill. L. 7900 entlassen.

Fall M. K. Ehefrau 43 J. 13. 5. 29
1903 (mit 13 J.) Mens. stark regelmäßig. Seit 1928 Menopaus. Mit 17 J. Blutarmut, Behndl. mit Eisen- u. Manganpraeparate Besserg. 1909 Gallenblasenkolik mit Ikterus.
1918 Ausbleiben der Menses (2 Monate), Wiederauftreten ohne Pause operative Entfernung eines Polypens. 1919 nochmalige Gallenblasenkolik. 1925 Müdigkeit Kopfschmerzen, Uebelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. 1928 Leberschwellung, Völlegefühl; Geruchssinn verschlechtert. Gedächtnisabnahme. Bis Juni mit As. behandelt.

Haut subikterisch, Zunge glatt atrophisch, vorn etwas nach l. verbreitert Hepar vergrößert. SW. anacid.

Blutbild: Hb. 48 % E. 2,06 Mill. L. 5800 FJ. 1,2 Aniso-Poikilozytose
—,7/—, —, 1,61/27,4.
Fleischkost — Salzsaurepepsin.

Am 24. 6. Hb. 64 % E. 2,39 Mill. Beginn mit 250 g. Frischleber-Pleiotibin 2 L (ca. 30 g). Am 14. 8. Hb. 97 % E. 4,75 Mill. entlassen.

Fall W. H., Kaufmann 52 J. 29. 8. 29.
1916 Kniegelenkentzündung, 1916 Ruhr. 1929 taubes Gefühl in beiden Füssen, Dyspnöe, Mattigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, leichte Oedeme der u. Ext. Cor nach l. verbreitert. Hepar 2 Querfinger u. dem RB. SW. anacid. Urobilinogen im Harn vermehrt.

Hb. 32 % E. 1,1 Mill. L. 4700 FJ. 1,45,
—, —,/1,2 1,74/21,1.

1. Megaloblast, 4 Normoblast, Aniso-, Poikilo-, Makro-, Megalozytose, u. Polichromasie.
2. 9. Leberdiät 250 g. — Salzsauerepesin. Am 12. 10. Hb. 88 % E. 4,15 entlassen, weiter ambulante Behandlung.

Fall O. S., Kaufmann 67 J. 24. 5. 29.
1912 Poliarthritis Rheumatica. 1928 Appetitlosigkeit, kraftlos, zunehmende Blässe, Mattigkeit, Gewichtsabnahme (ca. 10—15 kg). Hb. 27 % Pat. wurde mit Leber, Pleiotibin u. Salzsauerepepsin behandelt. Am 13. 1. 29. mit 70 % Hb. u. E. 3,11 Mill. entlassen. Unregelmäßige Leberkost. Rückfall. Wiederaufnahme am 24. 5. 29.

Hb. 28 % E. 910 000 FJ. 1,5. L. 3800.
—, —, /—, —, 4,83/12,1. Aniso- u. Poikilozytose.

Am 28. 5. gegen Abend Agitationszustand.

Hb. 26 % E. 930,000.

Pat. wird mit Leberextrakt behandelt. Am 19. 6. Hb. 48 % E. 1,75 L. 4100.

22. 6. 250 g. Frischleber p. die,

Am 10. 7. Hb. 58 % E. 2,20 Mill. Ferrumeductum Zusatz,
2. 8. mit Hb. 88 % E. 3,7 Mill. entlassen.

Fall H. K., Ehefrau 46 J. 25. 4. 29.
Mit 15 J. Menses, regelmäßig, 1916 Ruhr. 1927 Appetitlosigkeit 1928 Zungenbrennen, dunklen Urin. 1929 Mattigkeit.

Kleine Pat. mäßiger Ernährungszustand, Haut subikterisch, blaße Schleimhäute. Cor. syst. Geräusch an der Mit. Milz palpabel, schmerzhaft. Urin: Urobilinogen vermehrt, Urobilin. +

Hb. 23 % E. 1,03 L. 2100 FJ. 1,17.

Ausstrich: 2, —, —, —, —, 62/32,4. Aniso-; Poikilo- u. Megalozytose.
27. 4. Th. Salzsauerepepsin. 8. 5. Hb. 30 % E. 1,23. L. 2400.

Am 10. 5. 250 g. Leberkost p. die. 15. 5. Hb. 21 % E. 0,91 Mill. 16,5 Zusatz von 30 g. Hepatrat. 29. 5. Hb. 36 %. E. 1,4 Mill. Weiteres Hochklettern der Hb. u. Eryth. Kurve. Entlassung am 1. 7. mit Hb. 100 % E. 5,02.

Fall R. K. Vicepolier 36 J. 4. 7. 28,
F. A. oB. Als Kind immer schwächlich blaß, 1917 Appetitlosigkeit, Durchfall. 1928 zunehmende Appetitlosigkeit, Schwäche u. Blässe, Herzklopfen bei geringer Anstrengung, ca. 10 kg Gewichtsabnahme.

Schwächlicher Pat. in schlechtem E. Z., subikterische Hautfarbe blasse Schleimhäute. Cor. nach l. verbreitert, überall syst. Geräusche. Urin: Urobilinogen vermehrt, Alb.Sed.: vereinzelt Eryth. u. Leukozyten, einige hyaline Zylinder.
Blutbild: Hb. 22 % E. 0,95 Mill. L. 3800 FJ. 1,14.
— 2/—, —, 5,57/32,2. Aniso-, Poikilozytose. T. 39,2° P. 105. 11. 7. Th. Diät. Pepsin, 3. 8. Hb. 31 % E. 1,45,
Am 3, 8. Beginnender Leberth. — Pepsin.
25. 8. Hb. 76 % E. 3,7, entlassen.

Fall A. F., Arbeiterswitwe, 39 J. 24. 11. 28.
1. Menses mit 17 J. 1926 zum ersten Mal Mattigkeit, Appetitlosigkeit Gewichtsabnahme u. Schwächegefühl. 1928 Schmerz u. Aufstoß nach dem Essen, wurde immer magerer u. blasser. Zuletzt Zungenbrennen u. Kribbeln an Fingern, Unsicherheit beim Gehen.
Urin: Alb. —, Urobilinogen vermehrt.
Hb. 50 % E. 1,8 Mill. L. 4000 FJ. 1,4,
Ausstrich: — 2/, —, —, 2,58/38—, Aniso- und Poikilozytose. Am 30. 12. 1929 Leberdiät (250 g), 13. 12. 29 Hb. 65 %, E. 2,54 Mill. Am 23. 2. 29 Hb. 95 % E. 4,44.

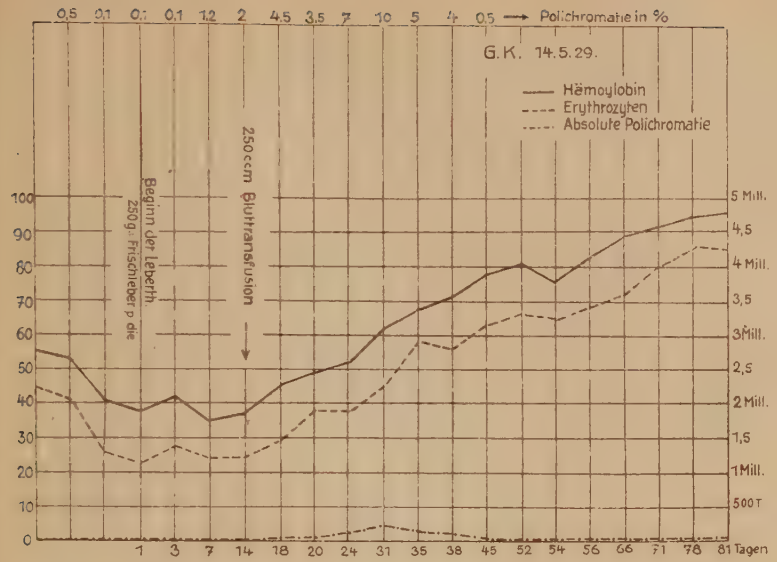
Fall G. S. Installateur, 65 J. 8. 6. 29,
Seit 6 Wochen: Mattigkeit Schwäche, zunehmende Blässe, Zungenbrennen, Kopfschmerzen Ohrensausen, Gewichtsabnahme u. leichte Müdigkeit u. Torkeln beim Gehen. Starke Kypho-skoliose, sonst Organe oB.
Urin: Uronilinogen vermehrt.
Hb. 57 % E. 1,79 Mill. L. 8600. FJ, 1,65,
0,5/6/—,— ,1,5/52, 5/37/2,5. Aniso-Poikilo-Makro- u. Mikrozytose.
Stuhl auf Wurmeier untersucht —.
20. 6. Leberkost. — Salzsauerepepsin. Hb. 40 % E, 1,43,
Am 19. 7. Hb. 79 % E. 3,52 Mill.

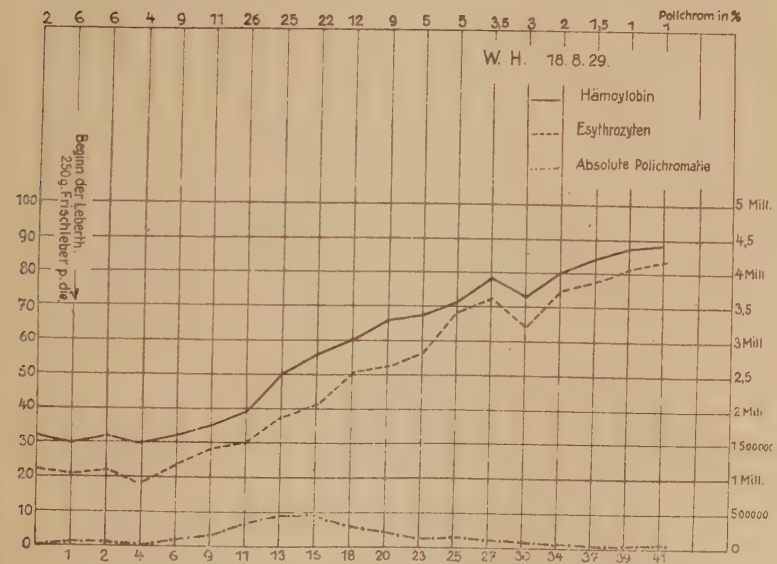
Fall G. K. Obersekretär 59 J. 13. 5. 29,
Zwei Geschwister Lungen Tbc. 1916 Blässe, nerv. Stimmungswechsel. 1920 Zungenbrennen, Schwäche am r. Bein (keine Lähmung), Matt, Zunehmende Appetitlosigkeit Schwäche, Druckgefühl in der Magengegend, nach dem Essen u. Brechreiz. 1927 Hb. 17 % E. 620 000, Bluttransfusion und As., gebessert (10 kg Gewichtszunahme) seit Juni 1927 Leberdiät-
Februar 1929 trotz Leberkost Rückfall. Seit März keine Frischleber (Hepatrat, Hepatopson).

Blasse Schleimhäute, subikterische Hautfarbe, Cor leises systolisches Geräusch (Mit.) Hepar vergrößert.

Hb. 55 % E. 1,94 Mill. FJ. 1,44 L. 4200,
24. 5. Th. Salzsäurepepsin. 31. 5, Leber Hb, 38 % E, 1,13, 11, 6, Hb. 36 % E. 1,12. Am 14. 6. Bluttransfusion.
Am 18. 6. Hb. 45 % E. 1,44. Vor der Bluttransfusion die Zahl der Reticulären 0,1—1 %. 4 Tage danach Anstieg um 4,5 %. Am 20. 8. wurde der Pat. mit Hb. 96 % E. 4,25 entlassen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. V. Schilling für die Uebernahme des Referates und Herrn Geheimrat Prof. Dr. W. His als Korreferenten meinen Dank auszusprechen. Gleichzeitig möchte ich Herrn Prof. Dr. Koehler, der mich wesentlich zu dieser Arbeit angeregt hat, auch an dieser Stelle danken.





Berichtigung: statt Polichromatie lies Polichromasie.

Literatur.

Aschoff: Lehrbuch der Pathologie, Bd. II, VI. Aufl.
Henke u. Lubarsch: Hb. der spez. Path., I. Bd.
Bergmann u. Stähelin: Hb. der inn. Med., 1928.
Kraus u. Brugesch: Spez. u. Therapie, Bd. 8.
Mehring: Lehrbuch der inn. Med., XVI. Aufl.
Matthes: Lehrb. der Diff.-Diagn. inn. Krankh., V. Aufl.
Schilling: Das Blutbild u. seine kl. Verwertung, 1929.
Adler: Dtsch. Arch. Kl. Med., 161, 5—6.
Bannasch: Zeitschr. Kl. Med., 111. Bd., 2. Heft, 1929.
Becker: J. Americ. med. Assoc., 88—1927.
Beckmann: Berh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1928 (357).
Berger u. Tsuchiya: Arch. Kl. Med., 1909.
Bieberfeld: D. m. W., 1927, S. 2124.
Brill: J. of the americ. med. assoc., Bd. 89, 1927.
Carnot: Cpt. rend., Bd. 143, 1903.
Deflander: Cpt. rend., Bd. 143, 1903.
Dubois: Bioch. Zeitschr., 82, 1917.
Eppinger: B. Kl. Wschr., 33 u. 34, 1913.
Fahr: Sitz. Bericht d. Aerztl. Ver. Hamburg.
Faludi: Dtsch. med. W., 1928.
Faust, Tallquist: Arch. exp. Path., 1907.
Faust: Arch. Kl. med., 1909.
Flemming: Brit. med. J., 1929, 3561, S. 638.
Friedmann: Med. Ges. Bochum Sitzg. 9. 6. 1922.
Goldbloom, Held: Internat. Clin. I, Ser. 39, 1927.
Gorham: J. americ. assoc., 1928, XCL, S. 925.
Gottheil: Dtsch. med. W., 1928, 615.
Grawitz: Wesen, Def. u. Blutbid bei p. A. f. H. Bd., Heft 4, 1914.
Hegeler: Sitz.-Bericht d. Aerztl. Ver. Hamburg.
Hinning: Kl. W. 1928, Jungmann: Klin. Woch., S. 441, 1928.

Jungmann: Klin. Woch., S. 441, 1928.
Kahn u. Tarrey: Proc. of the soc. exp. biol. med., 22, 1925 u. 1927.
Klerperer u. Hirschfeld: Ther. der Gegenwart, 1913, H. 9.
Kössler: J. of the americ. assoc., 83, 1927.
Lemp: Dtsch. med. Woch., 1928.
Lotze: Diss. Greifswald, 1928.
Löwenberg: Dtsch. med. W., 615, 1928.
Macht Dawis: Journal of the americ. med. assoc., 89, 1927.
Masao: Sc. rep. from the gevern. instit. f. infect., 1927.
Maurer: J. of the Americ. assoc., 83, 1927.
Minot u. Murphy: Journ. of the Americ. assoc., Bd. 87, 470, 1926.
Minot u. Murphy: Americ. J. med. Sci., 175, 581, 1928.
Minot u. Murphy: J. of the am. assoc. med., 1927.
Mohr: Kongreß f. inn. Med., 1910.
Morawitz: M. M. Woch., 16, S. 767, 1907.
Morawitz: M. M. W., S. 23, 1923.
Morawitz, Bergmann u. Stähelin: Hdb. inn. Med., 1927.
Neisser: Ther. der Gegenwart, 1922, h. 6.
Neuburger: Med. Kl. N. 2, 1928.
Neumann: Kl. Woch., 1929, 1017.
Ordway, Gorhm: J. americ. assoc., 90, 1928.
Pal: Wien. Kl. Woch., 1343, 1927.
Pulfer: Ther. d. Gegenw., 70, 294, 1929.
Rosenow: Med. Klin., 1928, 14.
Sappigton, Barach, Longlin, Elders: zitiert nach M. M., J. am. assoc., 1927.
Schilling: Klin. Woch., S. 882, 1928.
Schilling: Dtsch. med. W., 41, 170, 1929.
Schottmüller: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1928, 354.
Schottmüller: M. M. Wochs. 38, S. 1623, 1927.
Schottmüller: M. M. Wochs., 21, S. 1281, 1929.
Schottmüller: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1928, 96.
Schulten: Münch. med. Wochs. 1925, 168.
Schulten: Münch. med. Wochs. 15, S. 633, 1928.
Seyderhelm: Klin. Wochs., S. 1, 1928.
Seyderhelm: Verh. dtsch. Ges. Verdgskrkh., 1928, 120.
Seyderhelm, Opitz: Klin. Wschr., 205, 1928.
Seyfarth: Dtsch. Arch. klin. Med., 159, 93, 1928.

Simmonds, Becker, Mec. Collum: J. americ. assoc., 88, 1927.
Steinitz: Ther. d. Gegenwart, 1928, S. 18.
Tallquist, Schumann: D. med. Wschr., 1898 u. Ztschr. Kl. med. 1907.
Walterhöfer u. Schramm: Arch. Kl. Chir., Bd. 125, 1923.
Walterhöfer u. Schramm: Med. Kl., 46, 1924.
Weil: Bull. Soc. med. Hopi, Paris, 44, 1189, 1928.
Whipple· J. med. emaric. assoc., 91, 687, 1927.

Lebenslauf.

Am 23. VI. 1899 wurde ich, Rasi Islami, in Täbriz (Persien) als Sohn des Arztes, Dr. Ali Aschraff, geboren.

Sommer 1920 erwarb ich meine Reifeprüfung in Teheran, besuchte dann die medizinische Fakultät bis S. 1922. Im W. S. 1922 begab ich mich nach Deutschland und ließ mich an der Friedrich-Wilhelm Universität zu Berlin immatrikulieren. Anfang 1925 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und die ärztliche Staatsprüfung, April 1929 in Berlin.

Von klinischen Lehrern hörte ich die Herren Professoren: Lubarsch, Kraus, Hildebrand, Bergmann, His, Arndt, Sauerbruch, Bonhoeffer, Bier, Goldscheider, v. Eicken, Hahn, Heymann, Stöckel Czerny, Krückmann, Strassmann, Klapp, Bickel, Joachimoglu und Kopsch.